Aus der Universitätskinderklinik zu Göttingen
Direktor: Prof. Dr. H. Beumer

Untersuchungen über die Baktericidie des Blutes gegen Pneumokokken nach Chiningaben

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt am 16. August 1938

von

Dora Röhrich
aus Kreuzburg

GÖTTINGEN 1939
BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Prof. Dr. W. Krantz
Berichterstatter: Prof. Dr. Beumer

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Dezember 1938

Der schwere Verlauf, den die Erkrankungen der Atemwege im Säuglings- und Kleinkinderalter nehmen, bedingt es, daß die Pneumonien an der Spitze der Todesursachen in diesem Lebensalter stehen. Neben der allgemeinen Behandlung (Freiluft, Ernährung, Unterstützung des Kreislaufs) besteht der Wunsch nach einer spezifischen Therapie. Diese ist gegen die Pneumokokken direkt gerichtet, während die symptomatische Behandlung nur die einzelnen Krankheitserscheinungen bekämpft und keine ursächliche Therapie ist. Die spezifische Serumtherapie verlangt aber Typisierung, der Erreger, denn es gibt verschiedene Arten von Pneumokokken, die eine Pneumonie verursachen können. So ist es erforderlich, zunächst den im Einzelfall die Krankheit verursachenden Pneumokokkentyp zu bestimmen, da das Serum typenspezifisch ist. Wenn diese bakteriellen Untersuchungen zwar in Krankenhäusern in ca. ¾ Tag durchzuführen sind, so doch niemals beim praktischen Arzt. Hinzu kommt, daß sehr viele Pneumonien (Bronchopneumonien) des Kleinkinder- und Säuglingsalters durch Pneumokokken des Typ X (4—32) bedingt sind, gegen die bisher noch kein Serum herzustellen ist.

Seit Jahren wird daher, immer wieder empfohlen und immer wieder durch Mißerfolg diskreditiert, die Chininbehandlung angewandt, in letzter Zeit auch die rektale Applikation. Über die Wirksamkeit des Chinins bei Pneumonien ist man sich aber, wie gesagt, nicht im klaren. Es sei nur darauf hingewiesen, daß bei einer Umfrage in der „Kinderärztlichen Praxis“ (1936) die Meinungen über die Wirksamkeit sehr auseinandergingen und zwar in der Art, daß die Kliniken keinen Erfolg nach Chiningaben feststellten, während die praktischen Ärzte von dem günstigen Einfluß der Medikation überzeugt waren.

Um der Frage, ob das Chinin in den üblichen Dosen im Körper irgendwelchen Einfluß hat, näherzukommen, haben wir in der Göttinger Kinderklinik untersucht, ob das Blutserum von Menschen, denen wir Chinin gaben, auf Pneumokokken irgendeinen Einfluß hat im Gegensatz zu normalem Menschenserum. Wir stellten uns die Aufgabe zu prüfen, ob und wie in vivo die Pneumokokken durch Chiningaben geschädigt werden. Vermehrt sich nun nach Chinindarreichung die keimtötende Wirkung des Blutserums gegenüber Pneumokokken, so wären brauchbare Unterlagen für die Chemotherapie der Pneumonien gefunden, und es könnte dann mit Recht die Chininbehandlung empfohlen werden.

Über die Resorption und das Schicksal des Chinins im Körper sind wir leidlich gut orientiert. Es scheint, daß bei oraler Aufnahme das Chinin sich zum großen Teil in der Leber, bei rektaler und parenteraler Applikation in der Lunge findet.

In unserer Versuchsanordnung folgten wir den Gedankengängen von Schnabel (1). Dem Verfasser kam es darauf an, die Konzentration von Optochinlösungen auf biologischem Wege zu bestimmen durch Vergleiche mit Lösungen von bekannter Optochinkonzentration. Schnabel ging von der Tatsache aus, daß durch chemische Mittel eine Beeinträchtigung der Lebensfunktionen der Bakterien verursacht wird. z. B. wird auch die Fähigkeit der Bakterien, gewisse Farbstoffe zu reduzieren, beeinträchtigt. Die bei der Reduktion eintretende Entfärbung kommt wahrscheinlich so zustande, daß durch das Sauerstoffbedürfnis der Bakterien der Farbstoff in seiner chemischen Zusammensetzung verändert wird. Verfasser nahm Methylenblau als Farbstoff, Pneumokokken als entfärbendes Agens und Optochin als einwirkende Substanz. Fallende Mengen von 24 stündiger Pneumokokkenbouillonkultur wurden in Röhrchen gebracht, die Kulturmenge mit steriler 0,85 % iger Kochsalzlösung auf 1 ccm aufgefüllt und 1 Tropfen Methylenblau (nach Neißer und Wechsberg) hinzugefügt. Durch Überschichten mit flüssigem Paraffin soll Luftzutritt und eine Reoxydation verhindert werden. Die Versuchsreihe wird in die Brutkammer (37 °) gestellt und nach verschiedenen Zeiten der Entfärbungsvorgang beobachtet und notiert. Die aufgestellte Tabelle zeigt, daß die Entfärbung eine Funktion der in verschiedenen Bouillonmengen enthaltenen Keimzahl und der Zeit ist, und zwar erfolgt sie um so rascher, je mehr Keime im Gesamtreaktionsvolumen enthalten sind. Nun werden die Versuche variiert und der Einfluß einzelner Änderungen in der Versuchsanordnung studiert: nimmt man statt Kochsalzlösung sterile Nährbouillon als Ergänzungsflüssigkeit, so steigert der Nährbouillonzusatz die Intensität der Entfärbung und beschleunigt sie. Den reduktionsfördernden Einfluß von zugesetztem Serum haben schon vor Schnabel andere Autoren festgestellt. In besonders hohem Maße wirkt Meerscheinchenserum aktivierend auf die Reduktionsfähigkeit der Pneumokokken ein. Eine das Reduktionsvermögen der Pneumokokken und der Bakterien im allgemeinen verstärkende Fähigkeit besitzt auch der Traubenzucker, wenn er der bereits ausgewachsenen Kultur zugesetzt wird. Dagegen bleibt die Reduktion überhaupt aus, wenn man die Bakterien in traubenzuckerhaltiger Bouillon wachsen läßt und diese Kultur zu den Versuchen heranzieht. Da die Reduktion bei Zimmertemperatur sehr langsam vor sich geht, scheint eine Temperatur von 37 ° am geeignetsten für die Versuchszwecke zu sein.

In Anlehnung an die Methode von Schnabel begannen wir unsere Experimente. Es erschien uns erforderlich, zunächst in Vorversuchen einige allgemeine Tatsachen, auf denen wir unsere Arbeit aufbauen wollten, nachzuprüfen und eine für unsere Zwecke geeignete Versuchsanordnung herauszuarbeiten. Wir überimpften von Schrägagar Pneumokokken auf traubenzuckerfreie Bouillon unter Hinzufügung von etwas sterilem Blut, um bessere Wachstumsbedingungen zu schaffen und das Wachstum zu beschleunigen. Das war notwendig, um Pneumokokkenkulturen zu erhalten, deren Reduktionsfähigkeit Methylenblau gegenüber uneingeschränkt ist. Versuchsweise verwendeten wir auch einmal Pneumokokken, die auf traubenzuckerhaltiger Bouillon gewachsen waren; es trat in diesem Falle keine Entfärbung von Methylenblau ein. Wir nahmen fallende Mengen von Bouillonkultur und füllten auf gleiches Volumen mit physiologischer Kochsalzlösung auf. Wir wollten, bevor wir mit Serum arbeiteten von Menschen, denen wir Chinin gaben, den Einfluß des normalen Menschenserums auf Pneumokokken in unseren Versuchen prüfen, da sonst evtl. die Beurteilung der Ergebnisse bezüglich der Chininwirkung getrübt werden könnte. Als Kontrolle benutzten wir ein Röhrchen, das anstatt von Serum nur Kochsalzzusatz enthielt. Die Versuchsreihe stellten wir in den Brutschrank bei 37°, der optimalen Temperatur für das Wachstum der Pneumokokken. Es trat nach und nach eine Entfärbung in den Röhrchen ein, graduell verschieden entsprechend der Pneumokokkenkonzentration. Halbstündlich lasen wir die Versuchsergebnisse ab durch Vergleich der Färbung der einzelnen Röhrchen. Die Farbunterschiede bezeichneten wir mit +, ++, usw. Nach zwei Stunden beobachteten wir die Versuche bei Zimmertemperatur weiter. Die weitere Reduktion erfolgte viel langsamer. Daher notierten wir die weitere Entfärbung auch nur noch nach fünf, 14 und 24 Stunden. Es bestätigte sich, daß bei stärkerer Pneumokokkenkonzentration die Entfärbung rascher vor sich geht und auch das Normalmenschenserum reduktionssteigernd wirkt. In unseren ersten Versuchen trat nur langsam eine geringfügige Entfärbung ein. Infolgedessen variierten wir in den folgenden Versuchen die Pneumokokkenkonzentration. Wir schalteten eine Mäusepassage ein und überimpften dann regelmäßig in Abständen von 3 bis 4 Tagen auf frische Bouillonkultur, um ständig gleiche Versuchsbedingungen zu haben. Folgende Versuchsanordnung erwies sich für unsere Zwecke am günstigsten:

I. Röhrchen: 0,5 ccm Boull.-Kult. + 0,5 ccm 0,85%ige NaCl-Lösg., davon in:
II. „ 0,5 „ „ „ + 0,5 „ 0,85%ige „ „ „ „:
III. „ 0,5 „ „ „ + 0,5 „ 0,85%ige „ „ „ „:
IV. „ 0,5 „ „ „ + 0,5 „ 0,85%ige „ „ „ 5 ccm weg

Den Röhrchen I—III wurde je 0,2 ccm Serum hinzugefügt, dem Röhrchen IV (Kontrolle!) 0,2 ccm NaCl. In jedes Röhrchen kommt ein Tropfen Methylenblaulösung (nach Neißer und Wechsberg).

Wir gingen bei gleichbleibenden Versuchsergebnissen dazu über, Chininlösung hinzuzufügen, und zwar in einer Verdünnung von 1 : 1 000 000. Diese Chininmenge übte keine wesentliche Hemmung auf das Wachstum und die anderen Lebensvorgänge der Pneumokokken aus und bewirkte somit auch keine Einschränkung der Reduktionsfähigkeit Methylenblau gegenüber. Daraufhin gaben wir so viel von einer 33 mg-% igen Chininlösung hinzu, daß bei gleich großer Gesamtflüssigkeitsmenge eine Verdünnung von 1 : 100 000 zustande kam. Die Ergebnisse der folgenden Versuchsreihen zeigten deutlich eine geringere und langsamere Entfärbung. Somit war also bei Chininzusatz in einer Verdünnung von 1 : 100 000 das Reduktionsvermögen der Pneumokokken eingeschränkt, also die Lebensvorgänge der Bakterien beeinträchtigt. Wenn wir die Methylenblaulösung erst eine halbe Stunde nach Chininzusatz hinzufügten, war das Ergebnis noch deutlicher. Diese Vorversuche bestätigten also die abtötende bzw. wachstumshemmende und keimschädigende Wirkung des Chinins auf Pneumokokken im Reagensglasversuch. Wir hatten somit einen Anhalt für die Wirksamkeit des Chinins in vitro erreicht.

Nachdem durch diese Vorversuche die Mengenverhältnisse zwischen Pneumokokkenkonzentration, Serum, Methylenblau etc. klargelegt waren, wurde Serum von Menschen benutzt, die Chinin oral oder als Suppositorien erhalten hatten. Denn es kam uns darauf an zu sehen, ob die gewöhnlich verwandten Chinindosen irgendeinen Einfluß auf Pneumokokken haben, ob also Menschenserum nach Chininapplikation von 1,0 g als Suppositorium (Chinin. mur. 1,0 Ol. cacao 2,0) oder nach peroraler Gabe von 0,3 g Chinin (als Schokoladenplätzchen [Zimmer]) wirksam ist und die Bakterien in ihren Lebensbedingungen beeinflußt. Injiziert haben wir Chinin nicht, obwohl von mancher Seite die parenterale Anwendung (z. B. Transpulmin, Solvochin u. ä.) sehr gerühmt wird; gibt es doch gewichtige Stimmen, die die Einspritzungen als wirkungslos und häufig auch gefährlich erklären (s. B e u m e r). Wir machten zunächst fast ausschließlich Selbstversuche, also Versuche an Erwachsenen, und nur wenige an Kindern. In den ersten Versuchen verabfolgten wir Chinin rektal 2 mal an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je ein Suppositorium zu 1,0 g. Durch Venenpunktion entnahmen wir an drei aufeinanderfolgenden Tagen Blut:

1. vor der Chiningabe normal
2. 12—15 Std. nach der 1. Chinigabe
3. 12—15 Std. nach der 2. Chiningabe.

Entsprechend setzten wir auch drei Versuchsreihen an mit fallender Bakterienverdünnung (s. o.). Auffallend war, daß im Gegensatz zu den Reagensglasversuchen kein Unterschied in den einzelnen Serien zu verzeichnen war. Vielmehr zeigte sich bei Zusatz von Serum nach Chininverabreichung eine etwas raschere Entfärbung, d. h. eine beschleunigte Reduktion, während erwartungsgemäß doch nach Chininapplikation eine Reduktionshemmung, d. h. eine verzögerte Entfärbung hätte stattfinden sollen.

Dieses Ergebnis kam für uns sehr unerwartet und veranlaßte uns zu der Annahme, daß möglicherweise das Chinin nach 12—15 Stunden schon aus dem Organismus ausgeschieden war und die hohe Chininkonzentration auf die Blut- bzw. Serumzusammensetzung verändernd eingewirkt hatte. Daraufhin änderten wir unser Vorgehen, indem wir das Blut drei Stunden nach der Chininapplikation entnahmen zu einer Zeit, wo die Chininkonzentration im Blut nach experimentellen Untersuchungen von Kirstner und Pantschenkow (2) ihr Maximum erreicht hat. In den folgenden Versuchen war nach rektaler Chiningabe deutlich eine Reduktionshemmung zu sehen. In den Versuchsreihen, denen Serum nach Chiningabe zugefügt war, trat die Entfärbung langsamer und in geringerem Grade ein. Von Experimenten an Säuglingen haben wir aus äußeren Gründen abgesehen. Eine Reihe von Versuchen an Kleinkindern in der gleichen Anordnung wurden angesetzt und zeigten eindeutig das gleiche Resultat: eine Reduktionshemmung nach Chinin, also den keimschädigenden Einfluß des Chinins auf Pneumokokken. Im folgenden sollen die Versuche aufgeführt werden:

Fälle	Name	Alter J.	Krankheit	Chinindosis	Blutentnahmezeit Stdn.	
1.	Dora R.	23	gesund	2×1,0 g rekt.	1) nach 12	2) nach 3½
2.	Dieter G.	28	gesund	2×1,0 g rekt.	1) nach 3	2) nach 3
3.	Gertrud W.	11	Lungentbc.	2×1,0 g rekt.	1) nach 3	2) nach 3
4.	Inge L.	6¾	Hilustbc.	2×0,5 g rekt.	1) nach 5	2) nach 3
5.	Hiltrud T.	6½	Hilustbc.	2×1,0 g rekt.	1) nach 3½	2) nach 3
6.	Anneliese I.	12	Scharlach	2×1,0 g rekt.	1) nach 3	2) nach 3
7.	Käthe D.	10	Scharlach	2×1,0 g rekt.	1) nach 2	2) nach 3
8.	Lepusch	12	Bronchitis	2×1,0 g rekt.	1) nach 3	2) nach 3

Übereinstimmend für die angeführten Versuche gilt folgende Tabelle der Versuchsergebnisse:

	Röhrchen	normales Blut	Blut entnommen nach 1. Chiningabe	2. Chiningabe
nach ½ Std.	I.	Spuren	+	+
	II.	(+)	++	++
	III.	+	++	++
	IV.	blau	blau	blau
nach 1 Std.	I.	entfärbt	(+)	(+)
	II.	„	+	+
	III.	Spuren	+	+
	IV.	blau	blau	blau
nach 1½ Std.		alles entf.	idem	idem
nach 2 Std.	I.	entf.	Spuren	Spuren
	II.	entf.	(+)	(+)
	III.	entf.	+	+
	IV.	entf.	blau	blau
nach 5 Std.	I.	entf.	entfärbt	entfärbt
	II.	entf.	entfärbt	entfärbt
	III.	entf.	Spuren	Spuren
	IV.	entf.	blau	blau

Fall 1. D. R., 23 Jahre, gesund, Chinindosis 2 mal 1,0 g rektal, Blutentnahme 1) nach 12 Stdn., 2) nach 3½ Stdn. Nach ½ Std. sind die I. Röhrchen der Versuchsreihen, denen Normalmenschenserum bzw. 12 Stdn. nach der Chininapplikation gewonnenes Serum hinzugefügt wurde, schon entfärbt. Das II. und III. Röhrchen zeigen Farbspuren. In deutlichem Gegensatz dazu steht die 3. Versuchsreihe mit Serumzusatz, drei Stunden nach der Chiningabe entnommen. Hier ist noch keine Reduktion erfolgt. Diese tritt erst 2 Stunden nachher ein, und Spuren sind dort auch noch nach 5 Stdn. vorhanden, während die anderen Röhrchen zu der Zeit vollkommen entfärbt sind. Auch eine Abhängigkeit der Reduktion von der Keimzahl ist sichtbar. Je schwächer die Pneumokokkenkonzentration ist, desto langsamer erfolgt die Entfärbung, so daß das III. Röhrchen als letztes noch Farbspuren aufweist.

Es sind also durch chininhaltiges Serum die Lebensvorgänge der Pneumokokken geschädigt, was sich in langsamerer Reduktion von Methylenblau kundtut.

Fall 2. Dieter G., 28 Jahre, gesund; 2 mal 1,0 g Chinin rektal, Blut nach 3 Stunden entnommen. Der Versuch läuft ähnlich. Die beiden Serien mit Serumzusatz nach Chinin entfärben sich später als bei Normalserumzusatz; nach 5 Stdn. sind im I. und II. Röhrchen Farb-

spuren, im III. eine Farbintensität von (+) zu notieren. Bei Normalserum trat eine völlige Entfärbung schon nach ½ Std. ein.

Auch dieser Versuch bestätigt den hemmenden Einfluß des Chinins auf die Pneumokokken.

Fall 3. Gertrud W., 11 Jahre, Lungentuberkulose; 2 mal 1,0 g Chinin rektal. Das Serum ist beide Male 3 Stunden nach der Chininmedikation gewonnen. Es ist eine deutliche Reduktionshemmung nach Chinin zu verzeichnen. Nach 14 Stdn. zeigt das III. Röhrchen noch Farbspuren.

Es zeigt sich im Versuchsverlauf ebenfalls die keimschädigende Wirkung des Chinins auf Pneumokokken.

Fall 4. Inge L., 5¾ Jahre. Hilusdrüsentuberkulose; 2 mal 0,5 g Chinin rektal, Blut nach 3 Stunden entnommen. Wir gaben nur die halbe Chinindosis; trotzdem ist das Ergebnis **das gleiche wie bei Fall 3.**

Fall 5. Hiltrud T., 6½ Jahre, Hilusdrüsentuberkulose; 2 mal 1,0 g Chinin, Serum nach 3 Stunden gewonnen. Bei diesem Fall ist die Reduktionsbeeinflussung durch Chinin zwar vorhanden, aber in geringerem Maße. Nach 2 Stdn. sind nur noch Farbspuren im III. Röhrchen zu sehen.

Der Versuchsablauf ist langsamer, die Reduktionshemmung durch Chinin jedoch deutlich.

Fall 6. Anneliese I., 12 Jahre, Scharlach, 2 mal 1,0 g Chinin, Blut 3 Stdn. nach Chiningabe entnommen. Das Ergebnis ist ähnlich dem Fall 5. Die Entfärbung geht trotz Chinin verhältnismäßig rasch vor sich. Nach 1½ Stdn. sind nur noch geringe Farbspuren sichtbar. **Siehe Fall 5!**

Fall 7. Käthe D., 10 Jahre, Scharlach, 2 mal 1,0 g Chinin rektal, Blut nach 3 Stdn. entnommen. Der Versuch verläuft wie Fall 2. **Siehe Fall 2!**

Fall 8. Lepusch, 12 Jahre, Bronchitis, 2 mal 1,0 g Chinin rektal, Serum nach 3 Stdn. gewonnen. Hier erfolgt die Reduktion nach Chininzusatz langsam. Die Farbintensität beträgt nach 2 Stdn.: +, nach 5 Stdn.: I. Röhrchen (+); II.—III. Röhrchen Farbspuren, und noch nach 14 Stdn. sind im III. Röhrchen Farbspuren vorhanden. Eine deutliche Reduktionshemmung durch Chinin ist zu verzeichnen.

Es wird also ebenfalls die keimschädigende Wirkung des Chinins auf Pneumokokken, d. h. eine Reduktionsbeeinträchtigung Methylenblau gegenüber festgestellt.

Nun gingen wir dazu über, in gleicher Weise die Versuche anzusetzen nach oraler Chininapplikation von 0,3 g. Es werden wieder in Tabellenform die Versuche aufgeführt und anschließend Verlauf und Ergebnis der Experimente beschrieben.

Fälle	Name	Alter J.	Krankheit	Chinindosis	Blutentnahmezeit Std.	
1.	Dora R.	23	gesund	2×0,3 g	1) nach 3½	2) nach 3
2.	Marieluise Th.	23	gesund	2×0,3 g	1) nach 3	2) nach 3
3.	Irene H.	10	Bronchitis	2×0,3 g	1) nach 3	2) nach 3
4.	Kurt Sch.	26	gesund	2×0,3 g	1) nach 3	2) nach 2½
5.	Heinz F.	4	Pneumonie	2×0,3 g	1) nach 3	2) nach 3
6.	Karl H.	5	Bronchiektasen	2×0,3 g	1) nach 3	2) nach 3
7.	Grete G.	4½	Scharlach	2×0,2 g	1) nach 3	2) nach 3
8.	Marianne L.	5½	Scharlach	2×0,3 g	1) nach 3	2) nach 3
9.	Irena L.	10	Erysipelverdacht	2×0,3 g	1) nach 3	2) nach 3
10.	Kurt B.	10	Caput ostip. rheumat.	2×0,3 g	1) nach 3	2) nach 3
11.	Karlernst S.	11	Diphterie	2×0,3 g	1) nach 3	2) nach 3

Fall 1. Dora R., 23 Jahre, gesund; Chinindosis 2 × 0,3 g oral; Blutentnahme nach 3 Stunden.

Nach ½ Stunde zeigt das I. Röhrchen der Versuchsreihe mit Normalmenschenserum nur noch geringe Farbspuren, während die I. Röhrchen der beiden Versuchsreihen mit chininhaltigem Serum noch eine Farbintensität von (+) aufweisen. Die übrigen Röhrchen sind tief blau gefärbt. Nach 2 Stunden sind alle Röhrchen mit Normalmenschenserum entfärbt, bei den anderen Versuchsreihen tritt die Reduktion langsamer ein. Nach 5 Stunden ist völlige Entfärbung zu verzeichnen. Es ist außer der Reduktionshemmung durch Chinin auch eine Abhängigkeit der Reduktion von der Keimzahl, also der Pneumokokkenkonzentration vorhanden. Zuletzt entfärbt das III. Röhrchen.

Demnach ist auch nach oraler Chininapplikation eine Beeinträchtigung der Lebensvorgänge der Pneumokokken zu sehen; diese äußert sich in langsamer Entfärbung von Methylenblau durch Pneumokokken bei chininhaltigem Serumzusatz im Vergleich zu Normalmenschenserum.

Fall 2. Marie-Luise Th., 23 Jahre, gesund; 2 × 0,3 g Chinin oral; Serum nach 3 Stunden gewonnen.

Versuchsverlauf wie bei Fall I.

Fall 3. Irene H., 10 Jahre, Bronchitis; 2 × 0,3 g Chinin oral; Blutentnahme nach 3 Stunden.

Bei diesem Versuch verzögert sich im allgemeinen die Entfärbung, jedoch ist bei Vergleich der 3 Versuchsreihen untereinander dasselbe Resultat wie bei den vorhergehenden Experimenten zu verzeichnen. Die Reduktion des Methylenblau durch Pneumokokken ist erst nach 14 Stunden in den Versuchsreihen mit chininhaltigem Serum vollständig erfolgt.

Auch hier bestätigt sich die keimschädigende Wirkung des Chinins auf Pneumokokken.

Fall 4. Kurt Sch., 26 Jahre, gesund; 2 × 0,3 g Chinin oral; Blut nach 3 bzw. 2½ Stunden entnommen.

Verlauf wie bei Fall 1.

Fall 5. Heinz F., 4 Jahre, Pneumonie; 2 × 0,2 g Chinin oral; Serum nach 3 Stunden gewonnen.

In diesem Fall gaben wir eine geringere Chininmenge, da das Kind erst 4 Jahre alt ist. Wir sahen, daß diese Menge genügte, um die gleiche Wirkung auf Pneumokokken auszuüben wie bei älteren Kindern eine Chiningabe von 0,3 g.

Der Versuch verläuft ebenso wie Fall 3.

Die gleichen Versuchsergebnisse wie bei Fall 5 ergeben sich bei Fall 6—8. Fall 9—11 entsprechen in ihrem Versuchsverlauf Fall 1. Aus diesem Grunde sehen wir von einer eingehenden Schilderung ab.

Diese Versuche zeigten dieselben Ergebnisse wie die nach rektaler Chiningabe. Es ist stets eine langsamere Entfärbung des Methylenblau durch Pneumokokken nach Chininapplikation festzustellen. Diese ist auf eine Keimschädigung der Bakterien durch Chinin zurückzuführen. Bei Vergleich der Farbunterschiede im Versuchsverlauf zeigt sich, daß die Dosis von 1,0 g Chinin als Suppositorium den gleichen Einfluß auf die Pneumokokken ausübt wie die orale Gabe von 0,3 g.

Es erhebt sich nun die Frage: was wirkt? Chinin oder der durch Chinin umgestimmte Organismus resp. sein Serum? Wirkt nur das Chinin, so ist zu erwarten, daß zu der Zeit, wenn wir eine gute keimschädigende Wirkung des Serums gefunden haben (nach 3 Stunden), auch viel Chinin im Blut vorhanden ist. Tatsächlich ist es so, daß in dieser Zeit ein sehr hoher Chininspiegel im Blut erreicht wird, wie aus Versuchen von Horn und Thieme (3), dsgl. von W. Christen (4) hervorgeht. Bei der Verabreichung von 1,0 g Chinin rektal erfolgte ein steiler Anstieg vom Leerwert bis auf eine Blutchininkonzentration von 0,25 mg %. Dieser Gipfel ist in 3—6 Stunden erreicht. Darauf tritt ein langsamer Abfall in den nächsten 20 Stunden ein.

Ähnliche Kurven sind bei oraler Verabfolgung von 0,3 g des Medikamentes zu erreichen. Nach Christen wird eine Blutchininkonzentration von über 0,3 mg % bei oraler Zufuhr des Alkaloids ca. 4—8 Stunden lang erhalten.

Wieso erklärt es sich denn nun, daß in unseren Vorversuchen das Serum, 15 Stunden nach Chinindarreichung abgenommen, keineswegs das Reduktionsvermögen der Bakterien gehemmt hat, daß im Gegenteil in manchen Röhrchen im Gegensatz zum Normalmenschenserum eine besonders starke Reduktion eintrat, was wir als eine verminderte Schädigung der Bakterien ansehen wollen? Es war daran zu denken, daß die verhältnismäßig hohen Dosen sehr wohl als Chinin antibakteriell wirken (größte Wirksamkeit zur Zeit der höchsten Chininkonzentration), die bakterizide Kraft des Blutes resp. des Organismus aber abschwächen. In darauf folgenden Tierversuchen gaben wir sehr hohe bis tödliche Dosen, um zu sehen, wie sich die bakterizide Kraft des Blutes gegen Pneumokokken verhält, wenn die Tiere mit Chinin vergiftet werden. Wir führten diese Versuche an Kaninchen durch, gaben die gleichen Dosen Chinin wie bei den Versuchen an Menschen (0,3 g oral; 1,0 g als Suppositorium), also relativ hohe Chininmengen. Die Entfärbung trat sehr langsam ein, es war eine deutliche Reduktionshemmung durch Chinin (Serum nach 3 Stunden abgenommen) zu verzeichnen. Demnach war eine keimschädigende Wirkung des Chinins auf Pneumokokken erfolgt.

Röhrchen, denen wir Serum, 24 Stunden nach der Chininapplikation gewonnen, zusetzten, zeigten eine raschere Entfärbung als bei Zusatz von Normalkaninchenserum. Auch hier ist eine Parallele zu den Versuchen an Patienten festzustellen. Im allgemeinen war der Versuchsablauf, d. h. die Zeit, in der die Reduktion erfolgte, verzögert bei den so hohen Chiningaben.

Es scheint tatsächlich so, als ob diese hohen Chinindosen das antibakterielle Vermögen des Blutserums vermindern. In Kürze veröffentlichte Untersuchungen aus der Göttinger Kinderklinik, die sich mit der Frage der kleinen und großen Chininmengen befassen, haben hier weitere Klärung geschaffen, insofern als es sich ergab, daß kleine Chininmengen sehr wohl Pneumokokken schädigen können, daß aber das Blutserum von Patienten, denen man hohe Chinindosen gegeben hatte, die Lebensvorgänge der Pneumokokken in geringerem Maße beeinflußten, d. h. schädigten. Die von uns mitgeteilten Versuche haben sich mit der quantitativen Chininwirkung auf Pneumokokken weniger befaßt, da die von uns benutzte Methodik zur Klärung dieser Fragen nicht exakt genug schien. Plattenzählverfahren (beruhend auf Auswählen der Bakterien nach Bebrütung mit Serum) scheinen dafür geeigneter zu sein. Wir wollten nur nachweisen, ob auf biologischem

Wege eine keimschädigende Wirkung von chininhaltigem Serum auf Pneumokokken bei der therapeutisch üblichen Dosierung gefunden wird, und haben gesehen, daß die Lebensbedingungen der Bakterien beeinträchtigt werden.

Zusammenfassung.

Es wird mit der Methodik von Schnabel untersucht, ob sich auf biologischem Wege ein Einfluß von chininhaltigem Serum auf Pneumokokken nachweisen läßt. Wir fanden eine bakterizide Wirkung des Chinins auf Pneumokokken, die sich dadurch anzeigte, daß das Reduktionsvermögen der Bakterien gegenüber Methylenblau gehemmt war. Wenn wir das Serum von Menschen, die Chinin erhalten hatten, hinzufügten, zeigte sich ein schädigender Einfluß auf die Pneumokokken im Gegensatz zu Normalmenschenserum.

Literatur.

1. Schnabel: Biochem. Zeitschr. 1920 S. 108/258 — 1921 S. 122/295.
2. Kirstner u. Pantschenkow: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 35, 286—297 (Ref. Kongreßzbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 63 S. 666).
3. Horn u. Thieme: Monatsschr. f. Kinderheilk. 1938.
4. Christen: Zeitschr. f. klin. Med. 1938, S. 133/563.

Lebenslauf.

Am 29. April 1914 wurde ich, Dora Röhrich, zu Kreuzburg (Oberschlesien) geboren als Tochter des Studiendirektors Dr. Max Röhrich und seiner Gemahlin Gertrud, geb. Reichwald. Ich besuchte zunächst die höhere Töchterschule in Neustettin (Pommern) und von Quarta ab die humanistische Abteilung des Fürstin-Hedwig-Gymnasiums, an dem ich im März 1933 die Reifeprüfung ablegte. Die 5 vorklinischen Semester studierte ich an der Universität in Marburg. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung im Juli 1935 studierte ich 2 Semester in Freiburg und seitdem in Göttingen.